ITEM 188 : PATHOLOGIE AUTO-IMMUNE

Auto-immunité = phénomène naturel permettant le maintien de la tolérance du système immunitaire vis-à-vis des Ag du soi
➝ une maladie auto-immune est une rupture de tolérance (auto-Ac et/ou lymphocytes auto-réactifs)
- En l'absence de traitement : évolution souvent imprévisible, par poussées entrecoupées de rémissions ± longues, les organes touchés pouvant varier d'une poussée à une autre

Epidémiologie

= **3ème cause de morbidité** dans les pays développés : **prévalence globale** = **6 à 7%**, ↗ avec le vieillissement
- Fréquente > 1/2000 : **Gougerot-Sjögren** (1-20/1000), **polyarthrite rhumatoïde** (1/200), **thyroïdite**, **maladie cœliaque**…
- Rare < 1/2000 : **lupus** (1/2000), **sclérodermie** (1-2/10 000), **myosite** (0,5-1/10 000)…
➝ **Maladie de Horton** : rare en population générale (1/11 000) mais fréquente > 50 ans (1/1000)

Distinction

MAI spécifique	- Thyroïdite de Hashimoto, diabète type 1, maladie de Biermer…
MAI systémique	- **Connectivite** : lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren, sclérodermie, myosite, connectivite mixte (syndrome de Sharp), SAPL… - **Vascularite** : artérite à cellules géantes, Takayasu, périartérite noueuse, vascularite associée aux ANCA, vascularite à IgA, vascularite des cryoglobulinémies, maladie de Behçet…

Association

= Certaines maladies auto-immunes peuvent s'associer ou se succéder
- **Syndrome de Sjögren** et : lupus, cirrhose biliaire primitive, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde…
- **Thyroïdite** et : lupus, syndrome de Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Biermer, myasthénie…
- **Sclérodermie systémique** et **cholangite biliaire primitive = syndrome de Reynolds**
- **Hépatite auto-immune** :
. Et **cholangite biliaire primitive** = **syndrome de chevauchement**
. Et **cholangite sclérosante**
- **Maladie bulleuse** et : **myasthénie, cytopénie auto-immune, maladie de Biermer**…
- **Syndrome de Sharp** puis : **lupus, sclérodermie, myosite** ou **polyarthrite rhumatoïde**

Poly-endocrino-pathie auto-immune	Type	Fréquente, autosomique dominante : - Endocrinien : **thyroïdite, diabète type 1, insuffisance surrénalienne** - Non endocrinien : **vitiligo, gastrite auto-immune, Biermer, maladie cœliaque**
	Type 1	= **Syndrome APECED** : plus rare, monogénique par mutation du gène de la protéine AIRE, autosomique récessif - Maladie d'Addison, hypoparathyroïdie, diabète type 1, candidose, dystrophie ectodermique

Facteurs favorisants

= Processus physiopathologique mal connu, aboutissant à une rupture des mécanismes de tolérances contrôlant l'activation des lymphocytes B et T auto-réactifs périphériques vis-à-vis d'auto-Ag

Facteur génétique	Grande prévalence chez les **jumeaux monozygotes** : **30%** **Modèles animaux** Gènes de susceptibilité : - **Système HLA** : HLA B51 et Behçet, HLA DR3 et certaines connectivites, diabète, ou maladies Addison ou de Basedow - **Facteurs de la voie classique du complément** : C1, C2, C4 et lupus systémique - **Gène FOXP3** (absence de lymphocytes T régulateurs si muté) : syndrome d'immuno-dérégulation, poly-endocrinopathie et entéropathie auto-immune liée au chromosome X = **syndrome IPEX**
Facteurs environnementaux	- Répartition différente de certaines maladies auto-immunes selon un **gradient Nord/Sud** - Lien avec l'exposition aux poussières (**silice** et sclérodermie), ou entre **exposition aux UV** et lupus - Probable rôle de certains agents infectieux (**EBV**), expositions médicamenteuses (**médicament inducteur de lupus**) et toxiques (**solvants**) - **Tabagisme** : rôle important dans la polyarthrite rhumatoïde
Sexe	- **Prédominance féminine en période d'activité génitale**

<table>
<tr><td rowspan="11">Auto-anticorps</td><td colspan="4">- Diagnostic : permettent de confirmer ou d'éliminer le diagnostic d'une MAI en complément de la clinique
Dans certains cas :
- Pronostic = indication du risque évolutif : anticoagulant circulant, Ac anti-ADN natifs, anti-CCP…
- Suivi = évolution sous traitement : ANCA, Ac anti-ADN natif, anti-TRAK, anti-RACh, Ac anti-transglutaminase et endomysium, anti-MBG…</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Maladie systémique</td><td rowspan="2">Ac anti-nucléaires (AAN)</td><td colspan="2">= ACAN ou facteurs anti-nucléaires (FAN) ou Ac anti-noyaux des cellules
➙ Test de dépistage le plus sensible et le plus utilisé pour les MAI systémiques</td></tr>
<tr><td>Technique</td><td>Immunofluorescence indirecte sur cellules Hep-2 (cellules de carcinome laryngé avec rapport nucléo-cytoplasmique élevé) fixées sur lame, perméabilisées puis incubées avec le sérum du patient et lavées :
- Ajout d'Ac anti-IgG humaine + fluorochrome : lecture en chambre noire avec microscope à fluorescence
➙ Permet également la détection d'auto-Ac dirigés contre les Ag cytoplasmiques (ribosome, JO-1, mitochondries…)</td></tr>
<tr><td rowspan="9">Maladie auto-immune systémique</td><td rowspan="2">Ac anti-nucléaires (AAN)</td><td>Aspect de fluorescence</td><td>- Homogène : Ac anti-histone ou anti-ADN
- Homogène à renforcement périphérique : Ac anti-ADN
- Moucheté : Ac anti-nucléoprotéine soluble (Sm, RNP, Scl70, SSA, SSB)
> Gros grains : Sm, RNP
> Petits grains : SSA, SSB
- Centromérique ou nucléolaire : évocateur de sclérodermie</td></tr>
<tr><td>Titre</td><td>= Inverse de la dernière dilution pour laquelle on détecte une fluorescence
- Seuil de positivité = 1/160
- Fréquence de positivité : lupus = 99%, sclérodermie = 50-96%, syndrome de Sjögren = 40-70%, myosite = 30-60%, PR = 30-70%
- Faux positifs (généralement à titre faible) : retrouvé chez 5% des sujet sain ou MAI spécifiques d'organe, hémopathie, cancer, infection, médicament</td></tr>
<tr><td>Ac anti-ADN natif</td><td colspan="2">= Spécifique du lupus systémique : à réaliser seulement en cas d'AAN positifs
- Test de Farr (= référence) : spécifique, peu sensible
- Test d'IFI sur kinétoplaste de Crithidia luciliae : très spécifique, peu sensible
- Test ELISA : trop sensible, à interpréter avec précaution
➙ Plus souvent positifs en cas de lupus actif ou en poussée, notamment rénale</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Ac anti-antigène nucléaire soluble</td><td colspan="3">= Ac anti-ENA (extractable nuclear Ag) ou anti-ECT (extraits cellulaires thymiques) : à réaliser seulement en cas d'AAN positifs
➙ Anti-SSA et SSB : risque de BAV fœtal (1-2%)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Association</td><td>Lupus</td><td>- Anti-Sm (20-30%) : peu sensible mais très spécifique ++
- Anti-RNP (30-40%)
- Anti-Ro/SSA (25-35%) : non spécifique
- Anti-La/SSB (10%) : jamais seul, toujours associé à des Ac anti-SSA</td></tr>
<tr><td>Sclérodermie</td><td>- Anti-Scl70 = topoisomérase 1 (20-50%) ➙ forme systémique diffuse
- Anti-centromère (80%) ➙ forme cutanée limitée
- Anti-ARN polymérase III (10%) ➙ crise rénale sclérodermique et forme cutanée diffuse</td></tr>
<tr><td>Sjögren</td><td>- Anti-SSA, anti-SSB (40-60%)</td></tr>
<tr><td>Myosite</td><td>- Anti JO1, PL7, PL12, EJ, OJ, PM-Scl, Mi2, Ku… (60-80%)</td></tr>
<tr><td>Ac anti-phospholipide</td><td colspan="3">- Ac anticardiolipine (aCL) : plus sensible, peu spécifique (positivé par une infection)
- Anticoagulant circulant lupique (ACC ou Ac anti-prothrombinase) : induisent un allongement des TP/TCA in vitro mais les plus associés à la thrombose
- Ac anti-β2-glycoprotéine 1 : plus spécifique, moins sensibles</td></tr>
</table>

Auto-anticorps	*Maladie auto-immune systémique*	**Facteur rhumatoïde**	= **FR** : dirigé contre le fragment constant Fc des IgG humaines et/ou animales - Technique : **test au latex, réaction de Waaler-Rose**, remplacés par des **techniques immuno-enzymatiques** (FR de spécificité humaine ou de spécificité animale) - Sensibilité : **80%** si PR ancienne, abaissée à **30%** si PR débutante - Spécificité faible : **infection** (endocardite, hépatite C, Lyme), autres **maladies auto-immunes** (aussi fréquent en cas de **Gougerot-Sjögren** que dans la PR) et chez **6%** des sujets sains - Possiblement responsable d'une **activité cryoglobulinémique** ➙ Aucun intérêt dans le suivi
		Ac anti-CCP	= **Ac anti-peptides cycliques citrullinés (ACPA) :** - Spécificité de **95%** pour la PR : parfois positif en cas de **MAI** (Sjögren, lupus, psoriasis…) ➙ Prédictif d'une maladie érosive, mais aucun intérêt pour le suivi - Sensibilité de **70**%, même plusieurs années avant la PR.
		Ac anti-cytoplasme des PNN (ANCA)	= Très contributifs pour le diagnostic de **vascularite associée aux ANCA** Détection par **IFI** sur **polynucléaires neutrophiles** Type : - **cANCA (cytoplasmique)** : fluorescence cytoplasmique granulaire, généralement Ac anti-protéinase 3 ➙ très spécifique des **granulomatoses avec polyangéite** - **pANCA (périnucléaire)** : fluorescence périnucléaire, généralement anti-myélopéroxydase ➙ moins spécifiques : **polyangéite microscopique, Churg-Strauss**, **glomérulonéphrite extracapillaire pauci-immune** - **xANCA** (atypique) : contribution diagnostique limitée Faux positifs : **MICI** (RCH surtout), **pathologies infectieuses**
		Autres	**Ac anti-mitochondries de type M2** : cholangite biliaire primitive **Ac anti-muscles lisses** avec **spécificité anti-actine** : hépatite auto-immune, surtout type 1 **Ac anti-microsome de foie et rein** : - **Anti-LKM1** : hépatite auto-immune type 2, ou hépatite C (1-5%), hépatite à l'halotane (25%) - **Anti-réticulum endoplasmique**
	Maladie auto-immune spécifique d'organe	Thyroïdiens	- **Ac anti-TPO (thyropéroxydase)** : pratiquement constant dans la **thyroïdite de Hashimoto** à titre élevé, très fréquent dans la **maladie de Basedow** (75%) - **Ac anti-Tg (thyroglobuline)** : moins sensible, exceptionnellement isolés ➙ utile en cas de forte suspicion de thyroïdite auto-immune si Ac anti-TPO négatifs ➙ Non spécifiques : positifs chez **4 à 8%** des sujets sains et dans d'autres MAI - **Ac anti-récepteurs de la TSH** : sensible (à titre élevé dans 90% des **Basedow**, très spécifique (rare dans les autres thyroïdites, exceptionnelle chez le sujet sain), titre corrélé à l'activité de la maladie
		Cutanés	- **Ac anti-substance intercellulaire** (inter-kératinocytaire) : **pemphigus** - **Ac anti-membrane basale** (jonction dermo-épidermique) : **pemphigoïde, dermatose à IgA linéaires, épidermolyse bulleuse acquise**
		Myasthénie	- **Ac anti-récepteur de l'acétylcholine (RACh)** : spécifique, sensibilité moyenne dans les formes oculaires (50-60%), meilleure dans les formes généralisées (80-95%), corrélé à l'activité de la maladie (suivi thérapeutique) - **Ac anti-MuSK** (*muscle specific tyrosine kinase*) : détecté chez 40-60% des patients avec myasthénie généralisée sans Ac anti-RACh
		Estomac	- **Ac anti-cellules pariétales** : très sensible de la **maladie de Biermer** (70-100%), moins dans la **gastrite atrophique** (20-50%), mais peu spécifique (thyroïdite, diabète, ADK gastrique, sujet sain) - **Ac anti-facteur intrinsèque** : très spécifique, moins sensible (50-70%)
		Rénal	- **Ac anti-membrane basale glomérulaire** : très spécifique du **syndrome de Goodpasture**, à la biopsie (dépôts linéaires) et dans le sérum, associé dans 50% des cas à des ANCA
		Diabète type 1	- **Ac anti-GAD** (*glutamic acid decarboxylase*) - **Ac anti-IA2** (dirigés contre une protéine des îlots de Langerhans) - **Ac anti-ZnT8** (dirigés contre un transporteur de zinc) - **Ac anti-insuline** : non interprétable en cas de traitement par insuline

<table>
<tr><td rowspan="11">Anomalies biologiques</td><td rowspan="2">Maladie auto-immune spécifique d'organe</td><td>Diabète type 1</td><td colspan="2">➙ Combinaison des 4 anticorps : spécificité de 95% pour affirmer la nature auto-immune d'un diabète au diagnostic, persiste chez seulement 50% des patients après 20 ans d'évolution
➙ Leur présence chez un sujet à risque (apparenté d'un patient diabétique de type 1) est prédictive du développement d'un diabète</td></tr>
<tr><td>Maladie cœliaque</td><td colspan="2">- Ac anti-transglutaminase de type IgA (ou IgG si déficit en IgA)
- Ac anti-endomysium de type IgA (ou IgG si déficit en IgA)
➙ Sensibles (85-100%) et spécifiques (95-100%) de la maladie cœliaque
➙ Corrélés à l'activité de la maladie : ↘ en quelques mois sous régime sans gluten</td></tr>
<tr><td rowspan="4">NFS</td><td>Anémie</td><td>Mécanisme fréquent
- AHAI : Ac anti-érythrocytaires
- Carence martiale par malabsorption (maladie de Crohn)…
- Anémie inflammatoire
- Insuffisance rénale chronique (lupus…)</td><td>Mécanisme plus rare
- Microangiopathie thrombotique : SAPL catastrophique, lupus, PTT
- Médicamenteux
- Carence en vitamine B12 (maladie de Biermer)
- Erythroblastopénie : thymome, lupus</td></tr>
<tr><td>Leucopénie</td><td colspan="2">- Lymphopénie surtout et/ou neutropénie : - Fréquente : 50% des lupus, 30% des Sjögren
- Généralement auto-immune</td></tr>
<tr><td>Thrombopénie</td><td colspan="2">= Auto-immune (Ac anti-plaquette, de recherche inutile) :
- Profonde : PTI primaire ou associée à un lupus
- Modérée (80 à 100 G/L) sans risque hémorragique : fréquente au cours du SAPL</td></tr>
<tr><td colspan="3">➙ AHAI + PTI ± neutropénie = syndrome d'Evans</td></tr>
<tr><td colspan="2">Hémostase</td><td colspan="2">- ↗ TCA partiellement corrigé par le plasma témoin : présence d'un ACC
- Ac anti-facteur de coagulation (anti-facteur VIII : hémophilie A acquise) : risque hémorragique
- CIVD</td></tr>
<tr><td colspan="2">EPS</td><td colspan="2">= Hypergammaglobulinémie :
- ↗ Des 3 isotypes : Gougerot-Sjögren, lupus, sarcoïdose
- ↗ IgG : hépatite auto-immune
- ↗ IgM : cholangite biliaire primitive</td></tr>
<tr><td colspan="2">Syndrome inflammatoire</td><td colspan="2">= Dans de nombreuses MAI, particulièrement au cours des vascularites
- ↗ VS : syndrome inflammatoire, hypergammaglobulinémie, anémie
➙ Dans le lupus : CRP habituellement normale ou peu élevée (sauf sérite ou infection associée)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Autres</td><td colspan="2">- ↗ CPK : myosite
- Atteinte rénale : lupus, vascularite, sclérodermie
- Anomalie hépatique : cirrhose biliaire primitive, hépatite auto-immune…</td></tr>
<tr><td>Biologie</td><td colspan="2">Système du complément</td><td colspan="2">= Dosage :
- CH50 (complément hémolytique 50%) : voie classique et voie terminale commune
- Fractions du complément : C3 et C4
- Activation de la voie classique (↘ CH50 et C4) :
- Déficit génétique de la voie classique (C1q, C2, C4)
- Activation par des complexes immuns circulants :lupus, cryoglobulinémie mixte (VHC, hémopathie…)
➙ Une cryoglobulinémie peut être à l'origine d'une diminution isolée du C4
➙ Synthèse hépatique : ↗ si syndrome inflammatoire, ↘ si insuffisance hépatocellulaire</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="11">TTT</td><td>MAI spécifique</td><td colspan="4">- Traitement symptomatique généralement suffisant = pallier l'insuffisance de production de l'organe cible : insuline dans le diabète type 1, hormones thyroïdiennes dans la thyroïdite de Hashimoto…</td></tr>
<tr><td rowspan="10">MAI systémique</td><td colspan="4">➔ Les lésions d'organes « nobles » (rein, système nerveux, cœur, appareil digestif) doivent être systématiquement recherchées : MAI sévère, pouvant engager le pronostic vital ou fonctionnel
- Schéma général : phase d'attaque (mise en rémission) puis phase d'entretien (éviter une rechute)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Corticothérapie systémique</td><td colspan="3">= Traitement spécifique de 1ère intention
- Associé à de nombreux effets secondaires, surtout en cas de posologie > 7 mg/jour</td></tr>
<tr><td>Prévention</td><td>Risque infectieux</td><td>- Recherche de foyer infectieux latent
- Vaccination antigrippale et antipneumococcique
- Contre-indication aux vaccins vivants
- Dépistage VHB/VHC
- Traitement préventif de l'anguillulose chez les patients à risque (atcd de séjour en pays tropical) par cure d'ivermectine</td></tr>
<tr><td colspan="3">- Surveillance de la kaliémie en début de traitement ± substitution
- Dépistage du diabète ± traitement
- RHD : régime peu salé, limiter les sucres rapides et les graisses saturées, éviter le grignotage, activité physique
- Supplémentation en calcium et vitamine D ± bisphosphonate si FdR</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Immuno-suppresseur/ modulateur</td><td colspan="3">= Utilisation d'emblée en association aux corticoïdes dans les formes sévères, ou en 2nd intention pour franchir un seuil de corticodépendance ou en cas d'échec des corticoïdes seuls</td></tr>
<tr><td>Molécules spécifiques</td><td colspan="2">- Hydroxychloroquine : lupus systémique, sarcoïdose
- Colchicine : maladie de Behçet…</td></tr>
<tr><td>Immuno-suppresseur</td><td colspan="2">- Cyclophosphamide (Endoxan®)
- Mycophénolate mofétil (Cellcept®)
- Azathioprine (Imurel®)
- Méthotrexate
- Léflunomide (Arava®)
- Anticalcineurine : ciclosporine</td></tr>
<tr><td>Biothérapie</td><td colspan="2">- Ac anti-TNFα (PR, MICI) : infliximab, adalimumab, étanercept, certolizumab
- CTLA4-Ig : abatacept (Orencia®)
- Anti-IL6R : tocilizumab (Roactemra®)
- Anti-CD20 (vascularite à ANCA, PTI, AHAI) : rituximab
- Anti-récepteur de l'IL1 (maladie de Still) : anakinra (Kineret®)</td></tr>
<tr><td>Echange plasmatique</td><td colspan="2">= Plasmaphérèse : épuration du sérum du patient de ses Ac en le remplaçant par un soluté de remplissage (albumine humaine, plasma frais congelé, soluté macromoléculaire)
- Indiqué dans les formes graves de : SAPL, lupus, vascularite associée aux ANCA ou aux cryoglobulinémies, crise aiguë thyrotoxique ou myasthénie</td></tr>
<tr><td>EI</td><td>- Complication métabolique : hypocalcémie ++, hypokaliémie, hypophosphorémie, hypomagnésémie, hypoglycémie
- Surcharge volémique : insuffisance cardiaque, OAP
- Thrombose veineuse ou artérielle
- Complications liées au soluté de remplissage (allergie, IRA…)</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Immuno-globulines polyvalentes IV</td><td colspan="2">= Mélange d'Ig recueilli sur plasma de milliers de donneurs sains (coûteux)
- Dose immunomodulatrice : 2 g/kg sur 2 ou 5 jours</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>EI</td><td>- Intolérance : réaction fébrile, frissons, malaise, nausées, vomissements
- Anaphylaxie : surtout en cas de déficit en IgA avec Ac anti-IgA
- Insuffisance rénale aiguë
- Méningite aseptique
- Thrombose veineuse ou artérielle</td></tr>
</table>

SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN

= **Exocrinopathie auto-immune** par infiltration lympho-plasmocytaire : connectivite fréquente, prédominance féminine marquée (9/1), pic d'apparition entre 40 et 60 ans
- **Primitif** : sans autre maladie auto-immune associé
- **Secondaire** à une autre maladie auto-immune : **polyarthrite rhumatoïde**, **lupus**, **sclérodermie**, **connectivite mixte** (syndrome de Sharp), **polymyosite, vascularite**, **thyroïdite auto-immune, hépatite chronique active, cryoglobulinémie mixte**

Diagnostic

C

Syndrome sec

Xérophtalmie :
- Sensation de sable ou de voile, insuffisance de larme
- **Test de Schirmer** < 5 mm et **break-up time** < 10 secondes
- Risque : **kérato-conjonctivite sèche**, puis d'**ulcération cornéenne**

Xérostomie :
- **Tuméfaction des glandes salivaires**
- **Langue dépapillée**, **fissurée**

Syndrome de Mikulicz : atteinte des parotides, des glandes sous-maxillaires et lacrymales

Autres sécheresses :
- **Génitale**
- **Cutanée**
- **Voies aériennes** = **xérorhinie** : **toux sèche**, **trachéite récidivante**

Symptômes extra-glandulaires

Atteinte pulmonaire
- **Pneumonie interstitielle lymphocytaire** : TVR d'aggravation rapide, infiltrat bilatéral prédominant aux bases, alvéolite lymphocytaire → corticosensible
- **Fibrose pulmonaire interstitielle diffuse** : images réticulo-nodulaires avec alvéolite à PNN → peu corticosensible

Atteinte neurologique

SNP :
- **Polyneuropathie axonale symétrique** sensitivomotrice ou sensitive pure (tableau de Denny-Brown)
- **Mononévrite multiple**

SNC :
- **Myélite**
- **Comitialité**
- **Syndrome extrapyramidal**
- **Méningite aseptique**
- **Troubles cognitifs** - **Troubles psychiatriques**

- **Arthralgies non destructrices**, sensible aux AINS, voire **polyarthrite**
- **Phénomène de Raynaud**
- **Vascularite cutanée**
- **ADP, splénomégalie**
- **Néphropathie tubulo-interstitielle : acidose tubulaire distale, hypokaliémie, néphrocalcinose**

Bio

- **Hypergammaglobulinémie polyclonale**
- **Ac** (inconstant) : **anti-SSA** (souvent associé au lupus) et/ou **anti-SSB** (syndrome de Gougerot-Sjögren primitif ++)
- **FR** et **AAN** dans 2/3 des cas
- **Cryoglobulinémie** à rechercher

PC

Biopsie des glandes salivaires accessoires

= Examen de référence pour le diagnostic : si stade III ou IV
- Lésions : aspect de **sialadénite focale**, avec infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire, lésions canalaires et déplétion des acini
- **Classification de Chisholm** :
  . 0 : absence
  . I : léger
  . II : moyen (< 1 foyer/4 mm^2)
  . III : 1 foyer/4 mm^2
  . IV : > 1 foyer/mm^2

DD

= **Hyposialie** :
- **Médicamenteuse** ou **toxique** (80%) : **anticholinergique, benzodiazépine, neuroleptique, antidépresseur, antihistaminique H1, diurétique, antiémétique, antiparkinsonien, anti-vertigineux, antihypertenseur central, β-bloquant, inhibiteur calcique, radiothérapie cervico-faciale**
- Physiologique : **personne âgée, nourrisson, déshydratation, ménopause**
- Autres : **HTA**, **diabète**, **infection VIH, VHC**, **tabac, stupéfiant**

Complication	**Lymphome de la zone marginale**	= Complication majeure du syndrome de Gougerot-Sjögren : **transformation lymphoïde maligne** A évoquer : - Hypertrophie salivaire - ADP ou splénomégalie importante - Baisse brutale de l'hypergammaglobulinémie polyclonale - Apparition d'un pic monoclonal ou d'une cryoglobulinémie de type II - ↗ β2-microglobuline
TTT	Syndrome sec	- Oculaire : **larmes artificielles** - Buccale : **substitut salivaire, salive artificielle, bonbons acidulés, hydratation**
	Manifestations extra-glandulaires	- Atteinte articulaire : **hydroxychloroquine** - Atteinte viscérale (vascularite, pneumopathie interstitielle, néphropathie symptomatique, myélite) : **corticothérapie ± cyclophosphamide**

MYOSITE AUTO-IMMUNE

- **Dermatopolymyosite** = immunité humorale et activation du complément, dirigée contre le **périmysium**, essentiellement au niveau des vaisseaux : **oblitération vasculaire** et **ischémique musculaire** → atrophie péri-fasciculaire des fibres musculaires
- **Polymyosite** = immunité cellulaire, dirigée contre **l'endomysium** : **agression directe des fibres musculaires**

Diagnostic	C	Signes généraux	- **Asthénie**, souvent majeure, aggravée par la faiblesse musculaire - **Amaigrissement** - **Fièvre**
		Atteinte musculaire	= Touche la partie proximale des membres (ceintures scapulaires et pelviennes) et les muscles paravertébraux, de manière bilatérale et symétrique - **Déficit musculaire** d'intensité variable - **Myalgies** (inconstante) - Possible **atteinte pharyngée** ou **œsophagienne** : **dysphonie, dysphagie, fausses routes**
		Atteinte cutanée de la dermato-polymyosite	- **Erythème des paupières** avec aspect « lilacé » - **Lésions érythémato-squameuses du dos des mains**, en regard des articulations (**papules de Gottron**), plus rarement au niveau des **coudes** - **Erythème péri-unguéal**, parfois douloureux à la mobilisation de l'ongle (signe de la manucure)
		Atteinte pulmonaire	- Musculaire : **hypoventilation alvéolaire** - **Pneumopathie interstitielle diffuse**, d'évolution fibrosante
		Atteinte articulaire	- **Arthralgies** - **Arthrite** exceptionnellement
	PC		- **Elévation des CPK** - **Auto-Ac** = nombreux, retrouvés dans 60 à 80% des cas : **anti JO1, PL7, PL12, EJ, OJ, PM-Scl, Mi2, Ku**… - **EMG** = **tracé myogène** : potentiels d'unité motrice courts et polyphasiques, activité spontanée de repos avec fibrillation et décharges répétées à haute fréquente - **Biopsie musculaire** → Souvent associées à une **néoplasie** (colorectal, sein, ovaire…) : à recherche systématiquement par T**DM thoraco-abdomino-pelvien**, voire **PET-scan** et **endoscopie digestive**
Autre forme	**Syndrome des antisynthétases**		= 10 à 20% des cas, de pronostic redoutable - **Atteinte pulmonaire interstitielle diffuse**, évoluant rapidement vers la fibrose - Associés : - **Polyarthrite** - **Phénomène de Raynaud** - **Hyperkératose fissuraire** des mains et des doigts (« mains de mécanicien »), voire **lésions de vascularite distale** - Biologie : **Ac anti-JO1** positifs
DD			- Myosite infectieuse : - Virale : grippe, coxsackie, rétrovirus, poliomyélite - Parasitaire : toxoplasmose, trichinose, toxocarose, cysticercose - Bactérie : leptospirose, maladie de Lyme, BGN, mycobactérie - Endocrinienne : **hyper/hypothyroïdie**, **déficit en vitamine D**, **hyper/hypoparathyroïdie**, **hypercorticisme** - Iatrogène : **chloroquine, colchicine, corticoïdes, fibrates, statine, zidovudine…** → **Myosite nécrosante auto-immune** = à **Ac anti-HMG-CoA-réductase** : apparition sous statine, non régressive à l'arrêt

SCLERODERMIE

Sclérodermie = maladie auto-immune systémique, caractérisée par une **fibrose cutanée progressive**, pouvant atteindre des organes profonds, et une **dysfonction microcirculatoire**
- Prévalence : 1/6500, prédominance féminine (4/1), début généralement entre 30 et 50 ans
- FdR : exposition aux **solvants organiques**, **chlorure de vinyle monomérique**, **dérivés du pétrole** ou à la **silice**

Diagnostic	C	Acro-syndrome		- **Phénomène de Raynaud** = sévère, bilatéral, avec atteinte des pouces, phase asphyxique, sans rémission estivale : 1er signe dans la majorité des cas, précède de plusieurs semaines à plusieurs années les autres manifestations - **Ulcérations pulpaires** (50% des cas) : petite taille, douloureuse, souvent avec cicatrice rétractile
		Atteinte cutanée		- **Sclérodactylie** : peau adhérente au plan profond, limitant le mouvement articulaire, avec rétractions digitales en flexion - **Sclérose cutanée du visage** : limitation de l'ouverture de la bouche - **Télangiectasies** : au niveau des mains, du visage, des lèvres et de la muqueuse buccale - **Calcifications sous-cutanées** et **tendineuses**
		Atteinte viscérale	Atteinte digestive	= Atteinte extensive : troubles moteurs, malabsorption → risque de **dénutrition** - **RGO** : fréquent (80% des sclérodermies systémiques), précoce - **Gastroparésie** - **Troubles du transit, incontinence anale** - **Malabsorption**
			Atteinte musculo-squelettique	- **Myalgies** - **Arthralgies** - Plus rarement : **polyarthrite** (15%), **myopathie inflammatoire** (5%)
			Atteinte pulmonaire	- **Fibrose pulmonaire interstitielle** : toux sèche, dyspnée - **HTAP**
			Atteinte rénale	= **Crise rénale sclérodermique** : néphropathie vasculaire avec insuffisance rénale sévère par **HTA maligne**, voire **microangiopathie thrombotique** - FdR : Ac anti-ARN polymérase III, diagnostic récent, corticoïdes à forte dose
			Atteinte cardiaque	- **Myocardiopathie sclérodermique** - **Péricardite**
	PC			- **Capillaroscopie** : mégacapillaires avec raréfaction capillaire, dystrophie capillaire, hémorragies en flammèche - **AAN** : positifs dans > 85% des cas, de type moucheté - Ac anti-Ag nucléaire soluble : - **Ac anti-centromères** : 60% des sclérodermies cutanées limitées, de bon pronostic - **Ac anti-topoisomérase 1** = **anti-Scl70** : 20% des sclérodermies diffuses - **Ac anti-ARN polymérase III** : retrouvé dans les sclérodermie diffuses
Formes cliniques	**Sclérodermie systémique cutanée diffuse**			- Atteinte cutanée au-dessus des coudes/genoux : extensive, pouvant atteindre le tronc - Atteinte viscérale précoce : **fibrose pulmonaire**, **atteinte myocardique**, **atteinte digestive** - **Ac anti-topoisomérase 1 (anti-Scl70)** souvent présent - **Ac anti-ARN polymérase III** : risque de **crise rénale sclérodermique**, risque accru de **cancer**
	Sclérodermie systémique cutanée limitée			- **Fibrose cutanée** limitée aux mains ± au **visage** et ne dépassant pas les coudes - Atteinte viscérale lente et tardive : **HTAP** (10% des cas) - **Ac anti-centromère** souvent présents → **CREST : Calcinose sous cutanée, Raynaud, Œsophage (RGO), Sclérodactylie, Télangiectasies**
TTT	Bilan			- Bilan initial ou sur signe d'appel : **scanner thoracique, fibroscopie oeso-gastro-duodénale** - Bilan annuel : **échographie cardiaque, ECG, EFR**
	TTT symptomatique		Phénomène de Raynaud	- **Inhibiteurs calciques** en 1ère intention - **Analogue de prostacycline** : **iloprost** (Ilomédine®) en cures courtes IV
			Ulcérations digitales	- Traitement : **soins locaux**, **iloprost** IV - Prévention des récidives : **bosentan**, **sildénafil**
			Atteinte rénale	- Prévention et traitement par **IEC**
	TTT symptomatique		HTAP	- Traitement de référence : **bosentan** - En 2nde intention : **isoprosténol** (Flolan®) en perfusion continue, **iloprost** en aérosol
	TTT curatif			= Aucun traitement de fond n'est validé dans la sclérodermie - **Immunosuppresseur** dans les formes graves : **cyclophosphamide, méthotrexate, Cellcept®** → Corticothérapie contre-indiquée à forte dose (> 15 mg/j) : majore le risque de crise rénale